

## PNEUMONITE POR AMIODARONA: FIBROSE E/OU FOSFOLIPIDOSE. RELATO DE DOIS CASOS

CARLOS ROBERTO RIBEIRO DE CARVALHO, PAULO HILÁRIO NASCIMENTO SALDIVA,  
CARMEN SILVIA VALENTE BARBAS, RONALDO ADIB KAIRALLA, JOÃO VALENTE BARBAS FILHO,  
MATEUS MARCONDES ROMERO NETO.

*A amiodarona é um potente antiarrítmico, largamente utilizado, e que nos últimos seis anos vem sendo relacionado à doença pulmonar intersticial. O mecanismo desta lesão ainda não foi esclarecido.*

*Nos últimos três anos acompanhamos duas pacientes com quadro clínico de tosse e dispnéia progressiva, que ao RX de tórax apresentavam um infiltrado reticular difuso e que vinham fazendo uso de amiodarona há pelo menos um ano e meio. A avaliação funcional mostrava restrição associada a comprometimento difusional e a cintilografia com gálio-67 uma hiper captação compatível com atividade inflamatória pulmonar. Ambas foram*

*submetidas à biopsia pulmonar que confirmou uma pneumonite intersticial inespecífica. O estudo ultraestrutural evidenciou a presença de fibrose pulmonar na primeira paciente, e uma grande quantidade de inclusões lamelares intralisossomais em neutrófilos e macrófagos alveolares na segunda.*

*Estes dados indicam que a amiodarona pode induzir pelo menos duas respostas pulmonares distintas: uma fibrose intersticial e uma fosfolipidose, porém ainda não é possível concluir se são alterações seqüenciais ou distintas.*

Arq. Bras. Cardiol. 50/4: 275-278—Abril 1988

Amiodarona, um derivado benzofurano, é uma droga antiarrítmica largamente utilizada em nosso meio. Várias publicações tem demonstrado, após 1980, a associação de doença pulmonar predominantemente intersticial com o seu uso<sup>1-4</sup>. Dois mecanismos básicos têm sido propostos para justificar a lesão pulmonar: o primeiro, apresentado por Marchlinski e col<sup>5</sup>, descreve o acometimento pulmonar como uma doença de depósito; a amiodarona causaria uma alteração no metabolismo lipídico das células levando a uma fosfolipidose; o segundo, sugerido por Suárez e col<sup>6</sup> e Akoun e col<sup>7</sup>, aponta para um mecanismo imunológico na indução da toxicidade pulmonar.

Nos últimos três anos, duas pacientes que vinham fazendo uso de amiodarona e desenvolveram um processo intersticial pulmonar foram avaliadas em nosso serviço

então fazendo uso de amiodarona, inicialmente 600 mg e depois 400 mg/dia. Três meses antes da internação passou a notar dispnéia progressiva aos esforços e tosse seca. Ao exame físico apresentava-se com estertores crepitantes nas bases. Ao RX de tórax notava-se a presença de infiltrado intersticial difuso (fig. 1b) que na época do implante do marca-passo não existia (fig. 1a). A avaliação funcional dos pulmões mostrava uma restrição leve, com 72% do previsto para a capacidade vital forçada e moderado comprometimento difusional, com 33% do previsto para a capacidade de difusão medida pelo monóxido de carbono. O mapeamento pulmonar pelo citrato de gálio-67 mostrava uma hiper captação difusa, indicando atividade inflamatória. A paciente foi internada e após avaliação clínica e laboratorial inconclusivas, foi submetida a uma biopsia pulmonar a céu aberto para elucidação diagnóstica.

O estudo histológico e ultraestrutural demonstrou uma fibrose pulmonar intersticial (fig. 3). Assim, o quadro clínico, radiológico, funcional e anátomo-patológico mostrava-se compatível com uma fibrose

### APRESENTAÇÃO DOS CASOS

Caso I—Paciente de 63 anos de idade, branca, portadora de marca-passo há quatro anos. Vinha desde

pulmonar idiopática, uma vez que todos os fatores etiológicos associados à fibrose pulmonar foram afastados<sup>8</sup>. O único fator causal encontrado que precedeu o acometimento pulmonar foi a introdução da amiodarona. Porém, a análise morfológica não demonstrou a presença das formações lamelares que têm sido apresentadas nos casos de toxicidade pulmonar<sup>5, 9, 10</sup>.

Apesar da droga ter sido retirada, a paciente evoluiu sem melhora e, quatro semanas após a cirurgia, foi introduzido prednisona 1 mg/kg de peso/dia. Após três meses havia ocorrido melhora sintomática e o corticosteróide foi gradativamente reduzido a até um quarto da dose inicial. Faleceu dois anos após a biópsia pulmonar devido a insuficiência respiratória por infecção pulmonar.

Caso II—Paciente de 53 anos, negra, que havia sido submetida a toracoplastia em hemitórax direito há 20 anos por tuberculose, vinha fazendo uso de amiodarona 400 mg/dia há um ano e meio por arritmia ventricular. Nos últimos quatro meses começou a apresentar tosse com secreção mucosa e dispnéia progressiva aos esforços. A ausculta pulmonar, notava-se

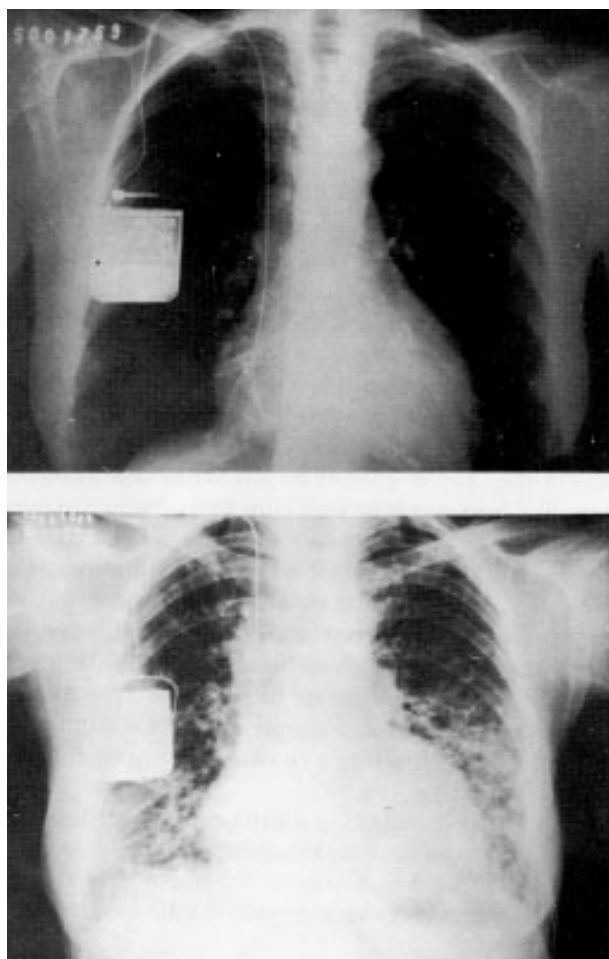


Fig. 1—RX de tórax (caso 1). A, Cardiomegalia, com presença de marca-passo sem alterações pulmonares. B) Diminuição dos campos pulmonares com infiltrado intersticial difuso, predominando nas bases.

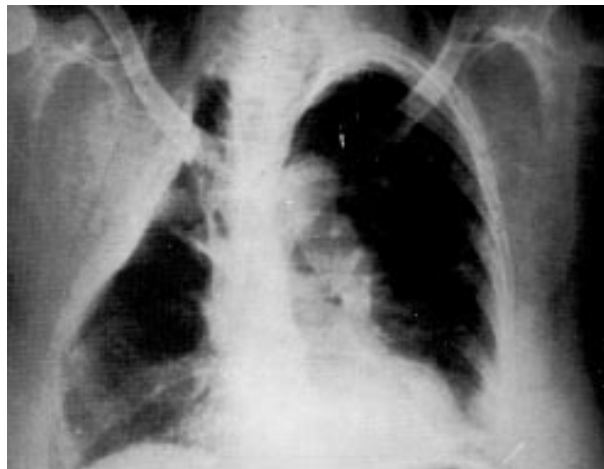


Fig. 2—RX de tórax (caso 2). Seqüela de toracoplastia à direita e infiltrado intersticial em ambas as bases.

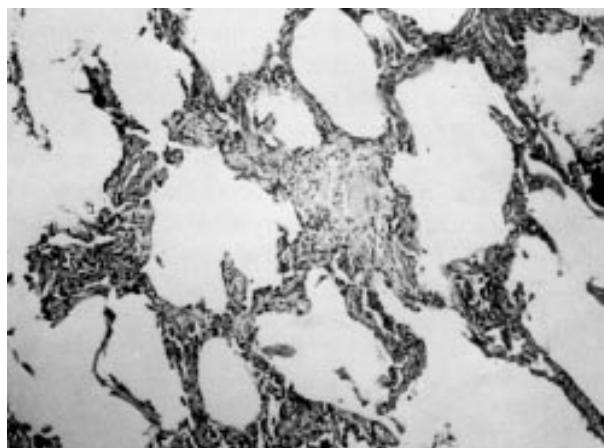


Fig. 3—Micrografia (Caso 1) mostrando infiltrado inflamatório em septos alveolares acompanhado de intensa fibrose (HE 240 x).

estertores crepitantes nas bases e ao RX do tórax, um infiltrado intersticial além dos sinais secundários à cirurgia prévia (fig. 2). A atividade inflamatória do interstício pulmonar foi confirmada pela cintilografia com citrato de gálio-67. Apesar da suspensão da medicação antiarrítmica não ocorreu melhora clínica sendo então realizada biópsia pulmonar.

A amiodarona foi suspensa assim que os sintomas respiratórios surgiram. Nesta época o RX de tórax demonstrava um infiltrado intersticial nas bases (fig. 2); seis meses após, não ocorrendo melhora clínica e com o quadro radiológico inalterado, foi submetida a uma fibrobroncoscopia com biópsia transbrônquica e lavado broncoalveolar.

O estudo anátomo-patológico demonstrou uma pneumonite intersticial inespecífica com grande número de macrófagos com citoplasma espumoso e que à microscopia eletrônica indicava se tratar de estruturas lamelares intralisossomais (fig. 4). A paciente passou a receber prednisona 1 mg/kg de peso/dia. Após 12 semanas os sintomas respiratórios regrediram e a medicação passou a ser reduzida gradativamente.

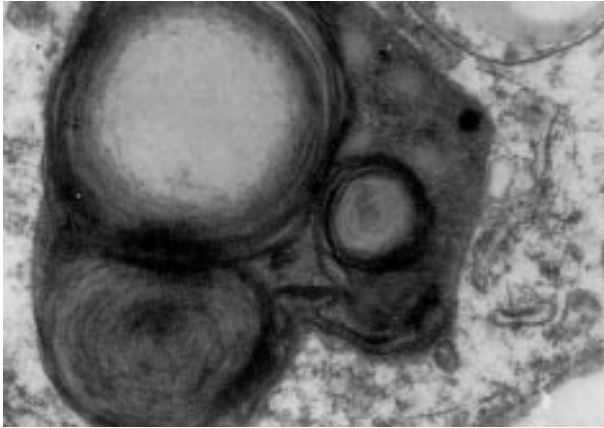


Fig. 4—Ultramicrografia (caso 2) mostrando formação lamelar intralissossomal em macrófago de lavado broncoalveolar (25000 x).

Até há pouco tempo estes achados do case II eram considerados típicos e fundamentais para o diagnóstico de toxicidade pulmonar pela amiodarona<sup>11-14</sup>, porém recentemente, alguns autores têm sugerido que a presença destas inclusões citoplasmáticas poderiam representar somente o uso da droga e não indicar uma situação patológica<sup>5-17</sup>.

A amiodarona, assim como outras drogas anfifílicas, tem a potencialidade de alterar o metabolismo lipídico, gerando um acúmulo de fosfolípidos dentro dos lisossomas das células<sup>18</sup>. Foi demonstrado recentemente que a amiodarona é um dos mais potentes inibidores da fosfolipase dos lisossomas<sup>1</sup>, assim causando uma concentração de fosfolípidos por inibição do seu catabolismo.

Vários relatos de casos em seres humanos e estudos experimentais que utilizaram amiodarona por via oral ou endovenosa demonstraram a lesão pulmonar com as típicas inclusões lamelares, as quais também ocorriam em outros tecidos<sup>9, 10, 12, 13, 20, 22</sup>. Um experimento com hamsters usando a droga por via intratraqueal é o único de fibrose pulmonar em animais e faz pouca referência a depósitos de fosfolípidos<sup>23</sup>.

A possibilidade de que o encontro destas inclusões citoplasmáticas em células do lavado broncoalveolar ou sanguíneas circulantes não seja diagnóstico de toxicidade mas simplesmente de uso da medicação, não foi confirmada pelos achados da paciente I. Nesta doente, portadora de doença intersticial com fibrose e fazendo uso da droga, a pesquisa de inclusões lipídicas foi negativa, tanto no parênquima pulmonar como nos leucócitos circulantes. Nossos resultados apontam para a necessidade de estudos que procurem definir o real papel destas inclusões na história natural da doença.

A terapêutica desta intoxicação ainda é controversa e tem variado desde a suspensão da medicação até o uso de corticosteróides, todavia os resultados têm sido irregulares, com alguns casos fatais<sup>2-4</sup>. Estes diferentes padrões de resposta refletem, provavelmente, as

diferentes formas de lesão pulmonar que esta droga pode causar.

Assim, pelos dados destes dois casos, podemos sugerir que a amiodarona possa induzir pelo menos duas respostas pulmonares: a primeira seria um quadro cicatricial indistinguível de uma fibrose pulmonar idiopática, a segunda seria uma alteração metabólica induzindo depósitos de fosfolípidos intracelularmente. Com os conhecimentos atuais não podemos concluir se estas alterações são sequenciais ou se são distintas.

## SUMMARY

*Amiodarone, a potent antiarrhythmic agent, has been widely used. During the last six years, it has been associated with interstitial lung disease, but the mechanism of pulmonary toxicity is not yet clear.*

*In the last three years, two patients, who were taking amiodarone for at least one and a half years, were attended with cough and progressive dyspnea. They presented a diffuse reticular infiltrate in the chest roentgenograms. The pulmonary function tests demonstrated a restrictive pattern associated with impaired diffusion. The gallium-67 lung uptake showed a inflammatory activity in both lungs. Pulmonary biopsy performed in both patients confirmed a non specific interstitial pneumonitis. Ultrastructural study in the first patient revealed a pulmonary fibrosis and in the second an increased number of lysosomes with lamellar inclusion bodies in neutrophils and alveolar macrophages.*

*These data demonstrate that amiodarone can induce at least two different pulmonary responses: an interstitial fibrosis and a phospholipidosis, but it is not yet possible to know if these alterations are sequential or distinct.*

## REFERÊNCIAS

1. Rotmensch H. H.; Liron M.; Tupilski M.; Lamiado S.—Possible association of pneumonitis with amiodarone therapy (letter). *Am. Heart. J.*, 100: 412, 1980.
2. Raquita L.; Sobol S. M.; Mostow M.; Vrobel T.—Amiodarone pulmonary toxicity. *Am. Heart. J.*, 106: 906, 1983.
3. Darmanata J. I.; Van Zandwijk N.; Duren D. R.; Van Royen E. A.; Mooi W. J.; Plomp T. A.; Jansen H. M.; Durrer D.—Amiodarone pneumonitis: three further cases with a review of published reports. *Thorax*, 39: 57, 1984.
4. Biour M.; Hugues, F. C.; Hamel, J. D.; Cheymol G.—Les effets indésirables pulmonaires de l'amiodarone. *Therapie*, 40: 343, 1985.
5. Marchlinski F. E.; Gansler, T. S.; Waxman H. L.; Josephson M. E.—Amiodarone pulmonary toxicity. *Ann. intern. med.*, 97, 839: 1982.
6. Suárez L. D.; Poderoso J. J.; Elsner B.; Bunster A. M.; Esteva H.; Bellotti M.—Subacute pneumopathy during amiodarone therapy. *Chest*, 83: 566, 1983.
7. Akoun G. M.; Gauthier-Rhman, S.; Milleron B. J.; Perrot J. Y.; Maysud C. M.—Amiodarone-induced hypersensitivity pneumonitis. *Chest*, 85: 133, 1984.
8. Crystal R. G.; Gadek, J. E.; Ferrans V. J.; Fulmer, J. D.; Line B. R.; Hunninghake G. W.—Interstitial lung disease current concepts of pathogenesis, staging and therapy. *Am. J. Med.* 70: 542, 1981.

9. Nicoletis M. A. L.; Carvalho C. R. R.; Saldiva P. H. N.; Santos S. R. C. J.; Tavares J. G. N.—Lesões pulmonares decorrentes do uso de amiodarone em ratos: relação entre achados histopatológicos e dosagem tecidual da droga. *J. Pneumol.*, 10 (supl.): 205, 1984.
10. Romeiro Neto M. M.; Carvalho C. R. R.; Saldiva P. H. N.; Kairalla R. A.; Carvalho Filho R. S.—O lavado broncoalveolar no diagnóstico da pneumonite intersticial por amiodarone. *J. Pneumol.*, 12 (supl.): 33, 1986.
11. Geftter W. B.; Epstein D. M.; Pietra G. G.; Miller W. T.—Lung disease caused by amiodarone, a new antiarrhythmic agent. *Radiology*, 147: 339, 1983.
12. Costa-Jussá F. R.; Corrin, B.; Jacobs J. M.—Amiodarone lung toxicity: a human and experimental study. *J. Pathol.*, 144: 73, 1984.
13. Dake M. D.; Madison J. M.; Montgomery C. K.; Shellito J. E.; Hincheliffe W. A.; Winkler M. L.; Bainton D. F.—Eletron microscopic demonstration of Lysosomal inclusion bodies in lung, liver, Lymph nodes and blood leukocytes of patients with amiodarone pulmonary toxicity. *Am. J. Med.*, 78: 506, 1985.
14. Martin II W. J.; Osborn M. J.; Douglas W. W.—Amiodarone pulmonary toxicity. Assessment by broncoalveolar lavage. *Chest*, 88: 630, 1985.
15. Liu F. L. W.; Cohen R. D.; Downar E.; Butany J. W.; Edelson J. D.; Rebeck A. S.—Amiodarone pulmonar toxicity: functional and ultrastructural evaluation. *Thorax*, 41: 100, 1986.
16. Kennedy J. I.; Myers, J. L.; Plumb V. J.; Fulmer J. D.—Amiodarone pulmonary toxicity. *Am. Rev. Respir Dis.*, 113 (Part 2): A-23, 1986.
17. Adams P. C.; Gibson G. L.; Morley A. R.; Wright A. J.; Corris P. A.; Reid D. S.; Campbell R. W. F.—Amiodarone pulmonary toxicity: clinical and subclinical features. *Q. J. Med.*, 229: 449, 1986.
18. Lullman H., Lullman-Rauch R., Wassermann O.—Lipidosis induced by amphiphilic cationic drugs. *Biochem Pharmacol.*, 27: 1103, 1978.
19. Hostetler K. Y.; Reasor M. J.; Walker E. R.; Yazaki P. J.; Frazee B. W.—Role of phospholipase A inhibition in amiodarone pulmonary toxicity in rats. *Biochim. Biophys Acta.*, 875: 400, 1986.
20. D'Amico D. J.; Kenyon K. R.; Ruskin J. N.—Amiodarone Keratopathy. *Arch. Ophthalmol.*, 99: 257, 1981.
21. Lemaire J. F.; Autret A.; Biziere K.; Romet-Lemone J. L.; Gray F.—Amiodaron neuropathy: further arguments for human druginduced neurolipidosis. *Eur Neurol.*, 21: 65, 1982.
22. Mazue G.; Vic P.; Gouy D.; Remandet B.; Lacheretz F.; Berthe J.; Barchewitz G.; Gagnol J. P.—Recovery from amiodarone induced lipidosis in laboratory animals: a toxicological study. *Fundam. Appl. Toxicol.*, 4: 992, 1984.
23. Cantor J. O.; Osman M.; Cerreta J. M.; Suarez R., Mandl I.; Turino G. M.—Amiodarone-induced pulmonary fibrosis in hamsters. *Exp. Lug. Res.*, 6:1, 1984.